

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1907

THÈSE

N^o

3

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 31 Octobre 1907, à 1 heure,

PAR

JULES LÉVY

Ancien Interne de l'Hôpital De Rothschild

L'HÉMATO-THÉRAPIE

DE LA

MALADIE DE BASEDOW

Président : M. A. JOFFROY, professeur.

Juges : { MM. DIEULAFOY, professeur.
 { DUPRÉ,
 { RENON, { *agregés.*

PARIS

FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR

LIBRAIRIES FÉLIX ALCAN ET GUILLAUMIN, RÉUNIES

408, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 408

1907

UNIVERSITE DE PARIS — FACULTE DE MEDECINE

Doyen.....	M. DEBOVE.
Professeurs.....	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....	BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	QUENU.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	GILB. BALLET.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.....	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants.....	HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux.....	RAYMOND.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....	BERGER.
	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique.....	DE LA PER-
	SONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....	PINARD.
	BAR.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	ALBERT ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON FERN.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL (PIERRE)	LENORMAND.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LEPER.	RENON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUJET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL, Chef
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	des trav. ana-
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	tomiques.
CLAUDE.	LABBE (MARCEL)	MULON.	SICARD.
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE D^r HORACE M. LANE,

DIRECTEUR DES ÉCOLES AMÉRICAINES DE SAO-PAULO (BRÉSIL)

qui fut notre premier Maître, et dont la vie nous a toujours été donnée en exemple par Celle qui nous est chère entre toutes,

Je dédie ce travail.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOFFROY

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES MENTALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'ASILE SAINTE-ANNE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Arrivé au terme de nos études médicales, nous sommes heureux d'exprimer notre reconnaissance à tous les Maîtres qui nous ont prodigué leurs conseils, et ont mis à notre disposition les enseignements de leur longue expérience.

Mais il est une personne à qui nous voulons exprimer tout particulièrement nos sentiments : c'est à M. le Dr Léon Kahn, médecin en chef de l'hôpital de Rothschild. Pendant deux ans où il nous a fait l'honneur de nous compter au nombre de ses internes, il n'a cessé de nous prodiguer ses conseils, ses encouragements et aussi sa critique.

Cette dédicace, dans sa sécheresse, voudrait être autre chose que le banal et obligatoire remerciement d'un élève ; que notre Maître consente donc à y trouver l'expression de notre reconnaissance et l'affirmation de notre inaltérable dévouement.

Nous prions Monsieur le Dr Reblaub, chirurgien de l'hôpital de Rothschild, dont nous n'avons pu épuiser l'extrême affabilité pendant tout le temps où nous avons été son interne, d'accepter ici nos remerciements.

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à Monsieur le D^r Hallion, directeur du Laboratoire de Physiologie pathologique du Collège de France.

C'est avec lui, ou aidé de ses conseils, que nous avons fait la plupart de nos expériences. Si les conclusions, auxquelles d'autres expériences et l'observation clinique nous ont conduites, ne sont pas toujours conformes à ses opinions, son esprit scientifique et sa grande indépendance de savant nous sont garants qu'il saura nous excuser.

L'HÉMATO-THERAPIE

DE LA

MALADIE DE BASEDOW

I

Qu'est-ce que l'hémathérapie de la maladie de Basedow. C'est une méthode thérapeutique qui consiste à se servir du sang d'animaux, de certains animaux. Cela non pas en tant que sang ayant par lui-même normalement des propriétés particulières, mais sang ayant acquis certains caractères, propriétés particulières par suite d'opérations, d'injections, ou d'ingestions faites sur l'animal qui l'a fourni. Si nous disons hémathérapie et non sérothérapie, c'est que certains auteurs ont employé le sang total des animaux, d'autres au contraire n'ayant employé que le sérum, nous-mêmes avons employé l'une et l'autre méthode.

Pourquoi a-t-on employé cette méthode, à quelle idée répond-elle, en un mot, quelle est l'idée pathogénique que nous nous faisons de la maladie de Basedow ? Pour

cela nous voulons résumer rapidement les différentes manières de considérer l'étiologie de la maladie de Basedow, nous discuterons plus longuement les dernières théories admises actuellement.

Mais auparavant il convient de citer dans l'ordre chronologique les travaux sur la physiologie de l'appareil thyroïdien.

Les premières recherches sur la physiologie de la glande thyroïde ont commencé avec Fodéré. Puis vinrent les travaux de Schiff, Gull et Ord, Sandstrom ; Reverdin, puis Kocher pratiquant des thyroïdectomies contribuent à la question. Enfin les recherches de Hale Wite sur la dégénérescence de l'appareil chez les vieillards, et les travaux de Drechsel qui commencent à caractériser la sécrétion de la thyroïde ; les recherches de Wagner, Horsley, Fuhr, Ragovitsch, Tizzoni, Hoffa, Ewald, Gley, de Cyon.

Plus récemment, Roos et Baumann, Oswald établissent la distinction entre l'iodothyline et la thyroïoglobuline, et la nucléoprotéide. Avec Kocher, Baumann, Oswald, nous avons une étude sur la sécrétion de la thyroïde dans le goître. Oswald, Baumann, Weiss, Rositzky, Kocher, analysent cette même sécrétion dans la maladie de Basedow.

Avec Gley, Mendel, Chenu, Morel, nous avons des travaux sur la teneur en iode des parathyroïdes.

Enfin Oswald, de Cyon, Haskover, nous donnent une étude de l'action physiologique des composants de la thyroïde sur l'organisme.

Les expériences récentes montrent que les parathyroïdes et les thyroïdes qui ont une différence de structure histologique très grande, s'hypertrophient et ont cependant une tendance à se suppléer suivant que l'une ou l'autre de ces glandes est enlevée. Cependant les glandules parathyroïdes prises sur l'embryon et greffées sur l'adulte n'évoluent pas vers la forme thyroïde, elles ne seraient pas des thyroïdes embryonnaires.

Parmi les derniers travaux sur l'ablation des thyroïdes et parathyroïdes et leurs suites opératoires, on peut citer ceux de Swab Vincent (*Journal of physiol.*, 1904), et de Kishi (*Virchow's Archiv*, 1904). Ce dernier auteur notamment a les conclusions intéressantes suivantes :

1° Les chiens et les chats peuvent mourir parfois d'une thyroïdectomie pure ;

2° Quand les glandes thyroïdes sont normales, les parathyroïdes ne remplissent aucune fonction ;

3° La fonction des parathyroïdes n'est pas aussi essentielle que Gley et les autres expérimentateurs l'ont cru ;

4° Les parathyroïdes ne jouent un rôle que quand on a extirpé le corps thyroïde ou que la quantité qui en reste est insuffisante ;

5° Quand la quantité de parathyroïde est égale ou plus grande que la quantité de thyroïde nécessaire à l'animal, il peut survivre.

Swab Vincent et Jolly concluent de même que le tissu parathyroïdien actif ou non quand la thyroïde est présente, la remplace fonctionnellement quand elle n'est

plus là, quoique d'une façon incomplète. Le crétinisme n'est pas dû pour lui à la simple insuffisance thyroïdienne, mais à des phénomènes plus complexes.

Quelques travaux existent sur les rapports des thyroïdes avec les organes sexuels, la lactation et la parturition. Rochon et Jeandelize ont étudié les effets de la castration combinée à la thyroïdectomie chez les jeunes lapins sans résultats remarquables.

Moussu et Charrin, Rochon et Jeandelize ont provoqué par ablation des thyroïdes chez la chèvre et la lapine, au cours de la gestation, des accès rappelant absolument les accidents éclamptiques.

On a essayé d'établir les rapports de la thyroïde avec le métabolisme général.

Coronedi et Marchetti ont constaté que les chiens thyro-parathyroïdectomisés ne présentent que des accidents très atténués quand on les nourrit avec des graisses bromées. Le brome et l'iode retenus dans l'organisme suppléeraient la thyroïde. Luzzato confirme ces expériences.

Notons qu'on pourrait admettre une hypothèse différente. Ou bien il y aurait suppléance des produits thyroïdiens, ou il y aurait renforcement de l'action des parathyroïdes considérés comme organe de suppléance.

II

Quelles sont les différentes manières de considérer l'étiologie de la maladie de Basedow ?

Nous ne citerons que pour mémoire la théorie cardiovasculaire, de même aussi la théorie mécanique qui voyait dans une compression exercée par le corps thyroïde sur les organes voisins la cause de la maladie. Taylor admettait une dilatation des veines jugulaires internes due à un spasme des muscles du cou d'où résultait l'hypertrophie du corps thyroïde. Piorry pensait que la tumeur comprimait la trachée, les gros vaisseaux de la base du cou, l'œsophage, le pneumogastrique, et le sympathique. Kœben attribua l'exophtalmie à la compression du sympathique. Pour Charcot, la maladie de Basedow est une névrose comparable à l'hystérie.

Aran, Teissier, de Lyon, Trousseau, admettaient comme cause de l'affection une lésion du sympathique. Leur point de départ était une expérience de Claude Bernard sur le sympathique cervical. Claude Bernard faradisant ce nerf provoquait chez les animaux de l'exophtalmie, de la dilatation pupillaire, de la tachycardie, mais, de plus, il y avait une vaso-constriction des vaisseaux du cou, phénomènes bien différents des pulsations et de l'éréthisme de ces vaisseaux chez les

Basedowiens. La paralysie du sympathique provoquait au contraire la dilatation des vaisseaux du cou et de l'orbite, mais la tachycardie faisait défaut.

Partant de ces phénomènes, de nombreuses interventions chirurgicales sur le sympathique, surtout à Lyon, ont été tentées, pour guérir le goître exophtalmique ; les résultats sont peu concluants, et dernièrement, il nous a été donné de voir une malade chez laquelle ce traitement n'avait rien amélioré, bien au contraire.

Du reste, les expériences de François Franck (Académie de médecine, 23 mai 1899) sont fort différentes quant aux résultats des précédentes.

Le sympathique cervical n'agirait pas comme vaso-dilatateur thyroïdien, au contraire, il fait contracter les vaisseaux du corps thyroïde ; sa section ne peut dès lors qu'ajouter une vaso-dilatation paralytique à la congestion active existant dans le goître exophtalmique. Les nerfs vaso-dilatateurs thyroïdiens sont contenus dans les laryngés, surtout dans le supérieur, nerfs qui échappent aux tentatives de résection.

Les irritations aortiques et cardiaques, tout comme celles du sympathique, sont capables de provoquer un ensemble de réactions circulatoires qui rappellent les accidents de la maladie de Basedow. par suite les effets de la résection totale du sympathique s'expliqueraient par la suppression des voies de transmission centripète dans les formes réflexes d'origine aortique (F. Franck).

Passons rapidement la théorie bulbaire. Brissaud, en effet, insiste avec raison sur la permanence des lésions goitreuses. Ces altérations glandulaires permanentes à la suite d'un trouble nerveux organique serait une exception en pathologie générale.

Avec Mœbius et Gauthier de Charolles (1886), Joffroy, nous arrivons à la théorie thyroïdienne. Depuis, de nombreux expérimentateurs se sont ralliés à cette théorie. Il y a deux conceptions de nos jours : ou bien la glande fabrique en excès du suc thyroïdien, il y a hypersécrétion, ou bien il y a sécrétion dans l'organisme d'un produit vicié, il y a dysthyroïdation.

La théorie de l'hyperthyroïdation fait de la maladie de Basedow une exagération de la sécrétion thyroïdienne.

On fait une soi-disant opposition entre la maladie de Basedow et le myxœdème, opposition que nous montrerons plus loin ne pas exister en réalité.

Nous n'avons jamais pu reproduire chez les animaux, malgré un grand nombre d'expériences, les phénomènes de basedowisme qu'ont décrits certains auteurs. Nous avons bien produit, comme dans les expériences de Ballet et Enriquez, de la fièvre, de la tachycardie, de l'excitation par injection sous-cutanée d'extrait, et par ingestions de lobes, mais ces phénomènes, nous les avons reproduits avec toutes sortes d'autres extraits et notamment avec de simples injections de sérum d'une espèce différente d'animal à une autre espèce. Quant au syndrome de Basedow, nous ne l'avons jamais reproduit, ni chez le chien, ni chez le mouton, ni même chez une

chèvre ayant reçu un très grand nombre d'injections d'extrait de lobes.

Notkin, en 1895, a découvert dans le corps thyroïde une substance toxique, la thyroprotéide qui serait neutralisée dans la glande par la thyroantitoxine de Frœnkel (l'iodothyline de Baumann). Normalement il y aurait équilibre de ces substances. En réalité cette théorie ne repose ni sur des faits cliniques ni thérapeutiques, ni même expérimentaux.

Renaut (de Lyon, Ganthier de Charolles, soutiennent la théorie de la dysthyroïdation. Cette conception fort intéressante, est purement théorique, en fait il n'existe aucune expérience l'étayant, certaines expériences même, montrant le peu de toxicité du sérum des Basedowiens, semblent *à priori* aller à l'encontre.

Enfin, récemment, avec la découverte des parathyroïdes, par Gley, est née la théorie parathyroïdienne.

Pour Moussu, le goître exophtalmique serait dû à une insuffisance de sécrétion des parathyroïdes.

Cette conception est combattue par Gley et Lussane pour qui l'opothérapie parathyroïdienne modifie aussi bien le syndrome thyroéprive que le syndrome parathyroéprive.

Or comment faire la part exacte des glandules et du corps thyroïde ? En inférant des expériences faites sur le lapin à l'homme. En réalité, même chez le lapin, il n'est pas sûr qu'en enlevant uniquement le corps thyroïde, on n'enlève en même temps les parathyroïdes, non pas les externes faciles à reconnaître et à enlever, mais les internes, ou même d'autres parathyroïdes peut

être encore ignorées comme le laisserait supposer l'inconstance de certains phénomènes dans des mêmes expériences, faites par les mêmes expérimentateurs habiles.

D'un autre côté, dès qu'on arrive à des animaux plus élevés en organisation, la difficulté est encore plus considérable de trouver et faire une différenciation exacte des thyroïdes et des parathyroïdes, et même il y a parfois impossibilité de les enlever séparément, les parathyroïdes étant incluses dans le corps thyroïde. En réalité, il semble que la glande thyroïde fournit à l'organisme un produit qui neutralise ou détruit un poison fabriqué par l'organisme lui-même et vraisemblablement un produit de déchet (F. Franck), constituant une véritable toxine.

Or on peut supposer que la glande malade ne sécrète plus vraisemblablement le produit en quantité suffisante et la toxine non neutralisée va produire une action nocive sur les différentes glandes à sécrétion interne et sur les centres nerveux, amenant ainsi l'apparition du syndrome basedowien.

Ceci du reste n'est nullement opposé à l'idée d'hyper-sécrétion. Il peut y avoir hypersécrétion (quoique les lois de la pathologie générale veuillent cependant qu'un organe malade travaille moins), mais d'un produit vicié, soit que les rapports entre les éléments soient changés, soit que ces différents éléments soient altérés. Le résultat final n'en est pas moins une insuffisance de la glande quant à la fonction antitoxique.

III

Une affection générale survient-elle, touchant tout l'organisme et plus ou moins pour des raisons spéciales la glande, il y a réaction dans le corps thyroïde comme il s'en produit chaque fois que celui-ci est atteint par un phénomène biologique (grossesse, règles) ou pathologique de l'organisme (augmentation de volume dans les pyrexies), il y a hyperplasie, néoformation voulue par la plus grande nécessité de la fonction antitoxique jusqu'au moment où à cette activité succède la déchéance, la viciation, le retour aux dimensions primitives (comme pour d'autres organes, foie) étant impossible.

Dans la maladie de Basedow, nous nous trouvons donc plus que probablement en présence d'une insuffisance thyroïdienne *quant à la fonction antitoxique*, avec sécrétion viciée.

Or, toujours nous avons trouvé à cette déchéance thyroïdienne une cause. Tous les Basedowiens que nous avons examiné étaient atteints d'une autre affection et toujours antérieure à l'éclosion de la maladie de Basedow : insuffisance ovarienne, dystrophie ovarienne, infections antérieures ayant retenti fortement sur la thy-

roïde, tuberculose, diabète, mal de Bright, sont parmi les plus fréquentes.

Aussi de la théorie de la maladie de Basedow que nous avons énoncée plus haut ressortissait pour nous l'idée que tout d'abord dans le traitement de cette affection, chaque fois que cela était possible, il fallait s'attaquer en premier lieu à la lésion causale, puis, cela fait, agir sur la sécrétion viciée du corps thyroïde, de façon à permettre à l'organisme de reprendre son état d'équilibre et secondairement permettre ainsi une véritable régénération de la fonction thyroïdienne.

Pour cette 2^e action il fallait donc supprimer en grande partie la fonction thyroïdienne en agissant sur la glande, sans cependant agir avec trop d'énergie et amener une destruction complète de la glande, chose dont ne semblent pas s'être préoccupés les différents auteurs qui ont essayé des sérums thyrotoxiques, à l'exception peut-être de Beebe et Rogers.

Les glandes, et ceci est démontré pour la glande hépatique dans le travail si documenté de notre maître le D^r Léon Kahn, sont susceptibles de régénération. Il suffit pour cela qu'il reste suffisamment de parenchyme pour une renaissance d'éléments normaux.

Il est hors de doute qu'il est possible d'obtenir des cytotoxines spécifiques, capables d'agir au choix sur n'importe quel système cellulaire (Metchnikoff, *Revue générale des Sciences*, 1901). Cela, non seulement pour une même espèce animale, mais d'une espèce sur une autre: « En fait, la spécificité de l'anticorps ne se tra-

duit point par une action rigoureusement exclusive, mais bien par une action prépondérante sur les éléments vis-à-vis desquels on l'a préparé (Hallion). »

C'est ce mode d'action sur la thyroïde et les recherches diverses que nous avons été appelé à faire qui constitue la partie originale de notre travail. Avant de l'exposer, nous passerons en revue les différentes méthodes hématothérapiques (sang total ou sérum) qui ont été employées.

Puis nous dirons pourquoi elles n'ont pas donné de résultats avant d'examiner les idées récentes sur l'obtention probable d'un sérum spécifique.

IV

Nous allons d'abord examiner les traitements ayant pour but de neutraliser les effets nocifs de l'hypersécrétion de la glande thyroïde (méthodes différentes de celles ayant pour but de provoquer des phénomènes biologiques opposés aux actions pathologiques de la sécrétion thyroïdienne et capables ainsi d'en prévenir les conséquences plus que de les combattre).

Ces méthodes sont basées sur cette idée que le goître exophtalmique est produit par une hypersécrétion de produit normal de la glande thyroïde.

L'observation capitale citée à l'appui de cette manière de voir est une observation unique de Bécclère où une malade hystérique, présentant certains symptômes pouvant être rattachés au myxœdème, aurait été prise de symptômes ressemblant à ceux du basedowisme, à la suite d'ingestion exagérée de corps thyroïde. Cette observation est unique en son genre et n'a jamais pu être reproduite ni chez l'homme ni chez les animaux.

Les premiers essais sont de MM. Ballet et Enriquez et sont relatés dans la thèse de Pisanté.

Ces auteurs enlevèrent le corps thyroïde à des chiens

et injectèrent le sérum de ces chiens à des Basedowiens. Les injections furent faites à des intervalles de 3, 5 et 8 jours. La dose de sérum a varié entre 4 et 15 cc., le nombre d'injections s'est élevé à une cinquantaine environ. Ces essais furent faits sur des malades qui parurent ou se sentirent améliorés. Cette amélioration a porté sur un ou deux symptômes. Il n'y eut pas de guérison.

Burghart et Blumenthal reprirent ces expériences et obtinrent aussi quelques améliorations : de guérison, il n'en est point question.

Otto Lanz eut l'idée de se servir de lait des chèvres thyroïdectomisées qui lui servaient à ses expériences. Les malades burent 1 2 litre de lait par jour. Amélioration de un ou plusieurs symptômes. Reprise souvent rapide des phénomènes antérieurs.

Ce lait fut, une fois desséché, donné aussi sous forme de poudre.

Mœbius, un des plus fervents défenseurs de l'hyperthyroïdation dans la maladie de Basedow, fit éthyroïder des moutons, en recueillit le sang en tubes de 5 gr. chaque. Il commença par en faire des injections sous-cutanées d'un gramme chacune. Il y eut des accidents locaux. Il se mit alors à le donner par la bouche à la dose de 5 gr. tous les deux jours pris dans du vin. Il en obtint et publia de nombreuses améliorations (tour du cou notamment, tachycardie).

Ce sérum une fois desséché (appelé Rodagène), fut

donné aussi par la bouche, il parut sous cette forme moins actif.

Schultes, Adam, Rosenfeld, appliquèrent cette méthode avec des résultats variables.

MM. Hallion et Carrion, se basant sur ce fait qu'on ignore la substance médicamenteuse qui agit, qu'on ne sait si elle n'est pas en quantité plus considérable dans les éléments figurés du sang que dans le sérum, si elle ne prédomine pas, notamment dans les leucocytes qui sont les vecteurs habituels de tant de substances spécifiques, eurent l'idée de procéder différemment.

Ils employèrent un produit où toutes les parties constituant du sang étaient représentées et conservées intactes. Pour cela, se servant de glycérine comme excipient, MM. Hallion et Carrion extraient le sang de moutons éthyroïdés depuis plusieurs semaines, et le reçoivent dans de la glycérine à parties égales.

Après avoir macéré pendant plusieurs jours et après avoir été mélangé à plusieurs reprises par des agitations violentes, la masse obtenue est filtrée sur papier. Ces opérations sont conduites aseptiquement, du reste la présence de glycérine empêche le développement des bactéries.

Ce produit est mis ensuite en flacons, il a reçu le nom d'hémato-éthyroïdine. Il est à prendre par la bouche et par cuiller à café.

Hertogh a employé ces derniers temps du sérum de taureau éthyroïde.

Nous-même avons employé en injections sous-cutanées du sérum de lapin thyroïdectomisé.

Nous enlevions le corps thyroïde des animaux et les parathyroïdes, puis nous attendions l'apparition des accidents convulsifs dus à cette ablation. A ce moment nous sacrifions l'animal et prélevions aseptiquement la totalité de son sang.

Nous avons injecté (1, 2 et même 3 cc. par injection) du sérum obtenu à des Basedowiens.

Dans un cas des accidents sérothérapiques nous ont obligé de cesser. Dans quelques cas, nous avons obtenu une amélioration semblable à celle que nous obtenions par les méthodes thérapeutiques précédentes, que toutes, sauf celles de Lanz, nous avons essayées.

Dans un cas cependant, l'amélioration fut très rapide (diminution en 4 jours de 3 cent. du tour du cou, pouls de 145 tombé à 100, moins de tremblements, disparition de la diarrhée), la malade fut obligée de nous quitter à ce moment pour des affaires de famille.

De nouveau aggravée, elle revint demander nos soins. Nous lui fîmes alors des injections de sérum de lapin normal non thyroïdectomisé, l'amélioration fut de nouveau très rapide, dura 2 mois environ. Puis il y eut reprise des accidents et aucune des méthodes thérapeutiques précédentes ne parvint à les enrayer.

Il nous semble que toutes ces méthodes partent d'une idée théorique qui n'est rien moins que démontrée : l'hyperthyroïdisme dans la maladie de Basedow.

A côté de certains auteurs enthousiastes de cette mé-

thode, on en trouve d'autres comme Hector Mackenzie, et un grand nombre de cliniciens français, qui n'accordent aucune valeur au sérum d'animal éthyroïdé (appelé du reste à tort sérum de Mœbius).

Les améliorations obtenues chez certains malades, les résultats nuls chez d'autres, ou enfin les aggravations en certains cas ne proviennent-ils pas de ce fait, que le problème varie suivant les causes ayant engendré la maladie de Basedow, faits que nous examinerons plus loin en détail ?

V

Ceci nous amène à considérer les méthodes ayant pour but de produire l'immunité contre les sécrétions thyroïdiennes simples ou viciées, des sérums thyrotoxiques.

Ces méthodes partent des données fournies par l'école de l'Institut Pasteur sur les anticorps.

Les cytolysines sont des produits de réaction d'un organisme vis-à-vis des substances vivantes ou d'origine vivante d'espèce étrangère.

La maladie de Basedow étant un état d'intoxication causé par une glande malade, il était logique de chercher à annihiler l'action de cet organe, sans cependant, et nous insistons sur ce point, aller jusqu'à la destruction complète de l'organe. Il s'agissait de produire un sérum thyrotoxique comme Metchnikoff et son école avaient produit des sérums néphrotoxiques, névrotoxiques, hépatotoxiques, pancréatotoxiques.

En 1901, Jean Lépine, de Lyon, commença des expériences qui avaient pour but d'immuniser des chiens et une chèvre contre l'action du produit thyroïdien.

Des corps thyroïdes de moutons ou de chèvres frai-

chement abattus furent triturés aseptiquement et injectés aux animaux. Bientôt cette méthode fut abandonnée et on s'en tint uniquement à l'ingestion de corps thyroïde.

Jean Lépine abandonne le projet d'immuniser les chiens, par suite de la difficulté qu'il y avait à conserver en bonne forme des chiens en captivité, et prépare seulement une chèvre.

Elle ingéra 4 lobes de corps thyroïde de mouton tous les deux ou trois jours en interrompant de temps en temps. Les petits accidents qui avaient marqué le début de cette médication disparurent peu à peu, et on arriva à faire ingérer à l'animal 100 grammes, soit de 20 à 25 lobes de corps thyroïde de mouton.

Cette dose fut maintenue pendant plusieurs mois, mais il avait fallu deux ans pour y parvenir.

A ce moment Lépine saigna la chèvre, 700 grammes de sang lui furent enlevés. Son sérum fut injecté à des chiens.

A la dose de 10 à 20 cc. chez le premier chien on remarqua une diminution considérable de l'excrétion de l'urée qui tomba à la moitié de ce qu'elle était avant. A 40 cc. on nota de la somnolence, du ralentissement des battements cardiaques, perte de l'appétit. Ces phénomènes sont à rapprocher de ceux observés dans l'hypothyroïdie.

Après une injection intra-veineuse de 45 cc. la mort du chien survint au bout de 7 heures.

Le corps thyroïde examiné histologiquement ne per-

mit pas de décèler des lésions, seule existait de la congestion.

La chèvre ayant servi à l'obtention du sérum mourut à ce moment. Mais du sérum conservé de cette chèvre fut injecté un an après à une jeune Basedowienne. On dut interrompre ce traitement qui provoquait une poussée du côté du corps thyroïde, du tremblement, de la tachycardie et une élévation thermique fugace.

En 1903, Demoor et Van Lint opèrent des recherches au point de vue purement physiologique sur l'action sur le chien du sérum thyrotoxique obtenu chez le cobaye, le lapin et le pigeon.

Ces auteurs emploient une technique spéciale.

Ils ont utilisé le chien comme animal pour servir d'organisme d'essai du sérum et aussi pour l'obtention des lobes thyroïdes à injecter. Ce choix était dicté par ce fait que les caractères de l'hypothyroïdisme sont bien connus chez le chien.

La vaccination a été faite par voie intra-péritonéale chez le cobaye, le lapin et le pigeon. Les auteurs ayant eu l'impression que le cobaye convenait mieux, ont fini par arrêter leur choix uniquement sur cet animal.

Les glandes ont été enlevées, soit à des chiens après éthérisation, soit chez des chiens qui venaient d'être tués par destruction du bulbe. Presque tous les animaux ayant subi l'ablation de la glande sont morts de 15 à 25 jours après l'opération. Cependant trois ont survécu, et l'un d'eux en parfaite santé, après trois mois, s'est enfui. Les deux autres, fait intéressant, ont survécu

deux ans et ont présenté des caractères de myxœdème et de cachexie.

Voici les méthodes employées par MM. Demoor et Van Lint pour obtenir l'extrait thyroïdien.

L'opération étant conduite aseptiquement, la glande fraîche était coupée en morceaux très petits, broyée dans un mortier en agate avec 3 cc. de sérum physiologique stérilisé. Le produit était alors aspiré dans une pipette effilée et insufflé dans le ventre d'un cobaye dont la peau avait été incisée et une boutonnière faite au péritoine. On plaçait ensuite des points de suture.

Dans une deuxième série d'expériences, la glande thyroïde était triturée dans un mortier avec un peu de sable stérilisé, cela en vue d'obtenir une trituration plus parfaite.

Dans une troisième série d'expériences, la trituration se faisait à travers une toile métallique.

Les auteurs ont perdu fort peu de cobayes. Après une série de tâtonnements, ils ont jugé que le meilleur procédé consistait à injecter chaque fois à chaque cobaye la valeur d'un lobe thyroïde de chien, à faire des injections très rapprochées, et à en faire en tout de trois à cinq.

Le sang était recueilli dans la carotide. Après centrifugation, il était décanté.

Sauf dans une expérience où il fut injecté directement dans le système veineux, le sérum fut dans toutes les autres expériences injecté sous la peau.

Une première série des expériences de MM. Demoor

et Van Lint comprend les expériences faites sur le chien au moyen de sérum de cobayes vaccinés par la méthode rapide, et saignés peu de jours après la dernière injection.

Les chiens reçurent chaque fois de 3 cc. à 8 cc. de sérum. Tous présentèrent des phénomènes d'hypothyroïdisme et tous, sauf un, moururent.

Un chien, qui avait reçu du sérum par voie veineuse, présenta immédiatement des phénomènes graves, hébété, hésitation dans la marche, vomissements, le tout durant un quart d'heure.

Une deuxième catégorie de recherches comprend les expériences faites sur le chien au moyen de sérum de cobayes vaccinés par la méthode lente. Par cette méthode, il n'y a pas eu obtention de phénomènes d'hypothyroïdisme. Les cobayes ayant été vaccinés par injections tous les 7 ou 8 jours, et le sérum prélevé 7 jours après la dernière injection.

Ce fait, comme le font du reste remarquer les auteurs, est d'autant plus bizarre que Bordet a montré que pour obtenir des effets hémolytiques d'un sérum, il fallait injecter aux animaux les produits voulus lentement, en laissant un assez grand espace entre chaque injection et que, de plus, il fallait autant que possible, ne pas provoquer de réaction violente de la part de l'organisme de l'animal, la vaccination devant être lente, apyrétique, et sans amaigrissement rapide.

Dans une troisième série d'expériences, le sérum em-

ployé a été celui obtenu par la vaccination des pigeons. Ce sérum s'est montré actif.

De même s'est montré actif le sérum de lapins vaccinés avec des glandes thyroïdes.

Dans une cinquième série d'expériences, MM. Demoor et Van Lint ont cherché à obtenir un sérum thyrotoxique en injectant à des cobayes de l'iodothyreine Bayer et ce par la méthode de vaccination rapide, et en injectant aussi à des lapins de l'extrait alcoolique de glande thyroïde.

Ces expériences ont été absolument négatives. Il ne s'est rien produit chez les chiens injectés par le sérum des animaux vaccinés. Ce sérum n'a présenté aucune propriété thyrotoxique.

De ces dernières expériences les auteurs concluent que l'iodothyreine et l'extrait alcoolique ne représentent pas le seul élément actif de la glande.

Sur les expériences faites *in vitro* au point de vue de l'agglutination et de l'hémolyse, ainsi que sur l'action altérante des éléments cellulaires de la glande thyroïde par le sérum thyrotoxique, MM. Demoor et Van Lint, en désaccord avec le travail de Sartirana, ont obtenu des résultats tellement insuffisants, qu'ils les ont considérés comme nullement démonstratifs.

Les auteurs ont étudié la glande thyroïde au point de vue histologique, chez tous les chiens morts après action du sérum thyrotoxique. Ils commencent par dire que l'histologie de la glande thyroïde n'est pas encore complètement élucidée et que les variations fonction-

nelles des cellules de ce système glandulaire sont très douteuses.

Pour tâcher d'élucider cette question histologique, les auteurs ont étudié de nombreuses glandes thyroïdes de chiens bien portants et bien nourris, et aussi les glandes thyroïdes d'un chien atteint d'une infection généralisée.

Ils ont examiné alors comparativement les résultats que leur avait donnés ces examens histologiques avec ceux donnés par l'examen des corps thyroïdes des animaux ayant subi des injections de sérum thyrotoxique. Ils pensent avoir trouvé un processus de destruction de la glande thyroïde par le sérum thyrotoxique.

Dans leurs conclusions, MM. Demoor et Van Lint affirment avoir trouvé un sérum cytotoxique pour les cellules thyroïdiennes, ils s'appuient pour cela sur deux ordres de faits : Les symptômes cliniques présentés par les chiens qui seraient ceux d'une atrophie progressive de la glande avec insuffisance finale de ce système sécréteur.

L'étude histologique de la thyroïde des animaux injectés, qui montreraient des altérations profondes de la glande.

Les auteurs pensent que le sérum thyroïdien aurait une double action, il anéantirait les cellules thyroïdiennes et agirait aussi sur l'état général par intoxication.

Il y aurait dans le sérum thyrotoxique deux actions, d'une part, une action cytotoxique, et de plus, une action

antisécrétoire, des anticorps détruiraient les substances sécrétées et déversées dans l'économie.

Il est quelques critiques que l'on peut immédiatement faire à ces expériences. Il est regrettable que nous n'ayons aucun renseignement sur la quantité, poids d'extrait thyroïdien injecté à chaque fois, ni sur le poids des chiens auxquels les lobes thyroïdes sont empruntés.

Il est dommage que chaque fois l'on n'ait pas injecté des mélanges de thyroïdes provenant de plusieurs chiens : il y eût eu ainsi une compensation réciproque entre des glandes de diverses activités (jeunes, vieilles, plus ou moins actives).

De plus, Demoor et Van Lint ne disent pas avoir fait des autopsies bien complètes de leurs chiens traités par leur sérum thyrotoxique, cela aurait été utile pour marquer la spécificité de ce sérum.

Les considérations que Demoor et Van Lint exposent sur la mort des chiens par injections du sérum antithyroïdien, même quand le corps thyroïde n'est pas aboli dans sa fonction, mais paraît même plutôt stimulé, sont intéressantes. Il y aurait destruction par le sérum des substances déjà sécrétées et excrétées par le corps thyroïde et disséminées dans l'organisme par la circulation. De même les expériences tentées pour obtenir un sérum thyrotoxique par l'iodothyline de Baumann sont très intéressantes, prouvant bien que cette substance n'est pas le seul principe actif du corps thyroïde.

D'après le mémoire de Demoor et Van Lint, il n'y aurait qu'une expérience de ces auteurs avec le lapin. C'est

bien peu pour déclarer le lapin mal approprié à fournir du sérum thyrotoxique.

Il est enfin un point sur lequel il convient d'insister : c'est la grande obscurité qui règne dans l'histologie de la glande thyroïde et la réelle difficulté qu'il peut y avoir parfois à distinguer les lésions réelles de la glande.

De même il y a de grandes différences entre les affirmations de Soutirana et des auteurs sur l'action *in vitro* du sérum thyrotoxique ; ce point mériterait d'être élucidé. Enfin l'action si rapide du sérum thyrotoxique par injection par voie veineuse chez le chien nous paraît surprenante, comparée à l'action du même sérum par voie sous-cutanée ; nous avons du reste recherché cette action et nous n'avons jamais pu réussir à la retrouver.

Un autre expérimentateur, Gontscharukow (*Centralblatt für allgemeine Path.*, 1902), a cherché à obtenir un sérum thyrotoxique.

Dans ce but, il extirpait aseptiquement le corps thyroïde des chiens. Il en obtenait un extrait toujours aseptiquement, et cette asepsie était chaque fois contrôlée par des ensemencements sur agar-agar et gélatine peptonisée. De cet extrait, il a fait 4 injections à un mouton.

Après la dernière injection, l'animal a été pris de vertiges et de faiblesse. Le même jour, on recueillit par un trocart introduit dans la jugulaire, la totalité de son sang. Le sérum obtenu fut mis en ampoules. Le mouton

a été autopsié, mais aucune lésion n'a pu être mise en évidence. Son sang n'a pas cultivé à l'étuve.

A l'examen microscopique de la thyroïde, on a trouvé de la chromatolyse et des lésions semblables à celles décrites par Ballet et Enríquez. On injecta à un chien, dans la veine dorsale du pied, 4 cc. par kilo du sérum obtenu chez le mouton.

Les deux premiers jours, aucun résultat.

Le surlendemain, la démarche du chien devient incertaine. Les jours suivants son état général s'altère et il avance en vacillant. Ses yeux pleurent. Sa température est de 38°. Après 10 jours, son état général s'améliore.

Une nouvelle injection de 5 cc. par kilo d'animal est faite.

Le chien est pris de contractures des deux extrémités postérieures durant quelques minutes, puis il tombe. Le lendemain il est mis à mort, son sang est recueilli pour en obtenir du sérum.

A l'examen histologique, on trouve des lésions de la thyroïde qui est flasque et molle, il y a de la vacuolisation et de la chromatolyse des cellules.

Le sérum de ce chien est injecté dans la veine dorsale du pied d'un autre chien. Après 10 jours, il n'y avait aucun résultat.

Gontscharukow conclut, d'après ces expériences, que l'injection de sérum produit chez le chien un effet semblable à l'ablation du corps thyroïde. Il prétend donc avoir obtenu la formation d'une nouvelle cytotoxine.

VI

Avec le Dr Hallion nous avons cherché à produire un sérum thyrotoxique en employant la méthode utilisée par MM. Demoor et Van Lint.

Nous avons après quelques essais, transformé la technique.

Pour obtenir le suc thyroïdien, nous nous sommes servis de deux toiles métalliques entre lesquelles nous mettions les lobes thyroïdiens : le tout était placé dans un mortier rendu aseptique et, avec le pilon, on triturait les lobes thyroïdes en même temps que nous faisons glisser l'une sur l'autre les toiles métalliques. Nous sommes arrivés ainsi à une trituration parfaite du corps thyroïde et à l'obtention parfaite du suc total de chaque lobe.

Nous avons cherché tout d'abord à vérifier et à analyser les phénomènes toxiques que ces auteurs avaient indiqués comme se produisant immédiatement après l'injection intra-veineuse du sérum thyrotoxique chez le chien, avec cette particularité que nous avons opéré sur un animal curarisé, soumis à diverses explorations (pression artérielle, pléthysmographie de divers organes, et spécialement du corps thyroïde).

Il nous a paru d'autant plus utile de reprendre les expériences de ces auteurs, si démonstratives qu'elles puissent paraître, qu'ils ont négligé d'étudier parallèlement aux modifications histologiques engendrées dans le corps thyroïde par leur sérum les lésions possibles d'autres organes, ce qui laisse planer un léger doute sur le degré de spécificité des réactions qu'ils ont décrites.

Nous n'avons pas observé les troubles généraux si intenses que ces deux expérimentateurs avaient signalés. Par contre nous avons noté au niveau du corps thyroïde une diminution de volume très nettement accusée qui s'est prolongée pendant quelques minutes (les tracés fournis par la méthode graphique sont très nets à ce sujet). Elle faisait défaut dans les autres organes, et ne s'est nullement accompagnée d'une diminution dans la pression artérielle.

Il s'agissait donc là d'une vaso-constriction active. Celle-ci se présentait avec les attributs d'une manifestation spécifique puisque, d'une part, elle est restée localisée exclusivement au corps thyroïde et que, d'autre part, elle ne s'est pas produite à la suite d'injections d'autres échantillons de sérum de lapins, non plus que d'un grand nombre d'autres extraits organiques.

Voici du reste le détail de ces expériences :

Nous avons pu prélever, grâce à l'obligeance du Dr Proust, des lobes thyroïdes sur des chiens encore vivants, venant de servir à des exercices de médecine opératoire. Nous prélevions ces lobes thyroïdes aseptiquement et nous les déposions dans des tubes asep-

liques. Ils étaient employés quelques heures après pour l'obtention d'un extrait à injecter. Voici comment nous procédions pour obtenir cet extrait.

Nous nous servions d'un mortier, d'un pilon et de deux lames métalliques passés à l'étuve. Nous placions les lobes thyroïdes au nombre de huit, prélevés sur des chiens pesant entre 8 et 12 kilos, entre les deux lames et au moyen du pilon ils étaient vigoureusement triturés, tandis qu'un aide faisait glisser les deux lames l'une sur l'autre. De temps en temps nous faisions couler un petit filet de sérum physiologique. Nous sommes ainsi parvenus à broyer en totalité les corps thyroïdes. Il ne nous restait qu'un mince résidu que nous dissociions alors avec des lames de verre.

Nous injectons à des cobayes cet extrait (2,5 de l'extrait provenant de huit lobes thyroïdes de chien à chacun). Nous avons choisi pour cela de forts cobayes pesant environ dans les 650 gr. Ces injections furent faites dans le péritoine.

Entre la première et la deuxième injection les animaux maigrissaient de 100 gr. environ, ils étaient abattus, restaient immobiles dans un coin, et avaient une respiration rapide.

Chacun de ces cobayes recevait une injection semblable tous les deux jours, en tout 3 et même 4 injections.

Puis quarante huit heures après la dernière injection l'animal était saigné par une carotide et son sang asep-

tiquement recueilli dans des tubes préparés pour recevoir directement le sang de l'artère.

C'est le sérum transsudé de ce sang qui, grâce à l'obligeance et à la possession parfaite qu'a le Dr Hallion de la méthode graphique, pût être essayé sur le chien et ces effets physiologiques immédiats et particulièrement sur le corps thyroïde contrôlés par la méthode graphique.

Le corps thyroïde du chien en expérience était inséré entre deux coussinets à air et ses moindres variations exactement transmises à un index liquide mobile dans un tube capillaire, par l'intermédiaire d'un tube en caoutchouc relié aux coussinets. Les variations de l'index étaient du reste suivies par un aide qui, en déplaçant un levier parallèlement aux mouvements de l'index, enregistrait graphiquement les phénomènes différents survenus dans les lobes thyroïdes. C'est de cette façon que furent constatés graphiquement les phénomènes précédents.

VII

Jusqu'à présent, nous ne nous sommes occupés que de sérums préparés avec des animaux. Il est juste, dans une certaine mesure, de les préparer ainsi, la spécificité des anticorps étant moins une spécificité d'espèces qu'une spécificité d'organes. « Les espèces animales les plus voisines les unes des autres, présentent assurément une constitution chimique spécifique très analogue: un anticorps agissant fortement sur l'une, doit agir au moins quelque peu sur l'autre qui en est proche. » (Hallion. *Presse médicale*, 1906.)

Cependant, partant de cette idée que l'action serait plus efficace si l'on préparait un sérum thyrotoxique spécifique pour l'espèce humaine, avec des corps thyroïdes humains, MM. Beebe et Rogers, deux médecins de New-York, ont poursuivi des recherches dans ce but.

Le sérum de MM. Beebe et Rogers renfermait à la fois une substance capable de neutraliser la toxine basedowienne et des ferments cytolytiques susceptibles de provoquer une régression cellulaire du corps thyroïde.

Voici, d'après la *Semaine Médicale* et le *N.-Y. M. Journal*, la façon de procéder.

Des corps thyroïdes humains étaient prélevés à l'am-

plithéâtre ou au cours d'opérations chirurgicales. On les faisait macérer pendant douze heures, dans 6 à 8 fois leur volume de solution physiologique après addition de chloroforme ou de thymol pour s'opposer à la culture des bactéries, cette macération se faisait dans une glacière. On recueillait le tout sur une étamine, et après centrifugation on filtrait.

Le liquide obtenu est acidifié à l'acide acétique et additionné d'un volume égal de solution saturée de sulfhydrate d'ammoniaque. En quelques heures il se forme un précipité volumineux renfermant les nucléoprotéides et la thyroglobuline. Ce précipité est dialysé pendant quatre jours, puis alcalinisé avec du carbonate de soude.

Les corps obtenus sont injectés au mouton ou au lapin (le chien ne fournirait pas de sérum actif). Au lapin, on injecte l'extrait représentant 10 gr. de corps thyroïde humain et on répète l'injection 5 fois à six ou huit jours de distance ; une semaine après la dernière injection on recueille le sérum en saignant l'animal à blanc par section de la carotide.

Pour le mouton on agit de même, sauf en ce que la dose initiale d'extrait représente 80 gr. de corps thyroïde humain.

Voici comment l'on procède pour l'injection de ce sérum à l'homme.

La première injection est de 1 cc. sous la peau de la face dorsale du bras du malade. Suivant les réactions présentées par le malade on augmente la dose des injections ou au contraire on la diminue les fois

suivantes. De même on tâte la susceptibilité du malade pour la plus ou moins grande fréquence des injections. La moyenne est d'une injection toutes les semaines pendant quatre ou cinq mois.

Parfois des accidents sont observés: de la vaso-dilatation périphérique, de l'algidité, de la prostration et même la syncope, aucun de ces accidents n'ayant duré plus d'une heure.

En général, aussi, on observe des phénomènes locaux, œdème au niveau du point d'injection, rougeur, douleur vive. Ces phénomènes étant accompagnés de fièvre, d'un état général mauvais et de diarrhée.

Dans leur communication à l'Association médicale américaine de Boston (1906), MM. Beebe et Robers donnent les résultats suivants : 90 malades ont été soignés par ce sérum.

Il y a eu 23 guérisons, 52 améliorations et 11 succès. 4 malades ont succombé.

Une seule de ces 4 morts paraît imputable au sérum. Elle a, du reste, suffi à faire renoncer à leur sérum MM. Beebe et Rogers qui ont abandonné définitivement ce mode de traitement.

Cette mort est survenue chez un malade atteint d'un goître exophtalmique fort grave et auquel on injecta du sérum préparé exclusivement avec des nucléoprotéides provenant d'un malade mort de goître exophtalmique et ne renfermant par conséquent que de la cytotoxine.

En général l'amélioration n'est obtenue qu'au bout

de quelques mois; dans certains cas cependant, elle se produit au bout de quelques jours. Parfois elle ne s'est produite que quelques mois après la cessation de tout traitement.

Cette méthode n'est point encore mise au point, on y manque de données précises et sur les doses et sur la fréquence des injections. De plus, elle ne paraît pas exempte de dangers.

Quoiqu'il en soit, de toutes les méthodes que nous avons passées en revue, celle-ci est la seule à fournir 23 guérisons sur 50 cas. Elle mérite donc d'être prise en considération.

Il semble que par ce procédé on ait un moyen certain de traitement contre tous les goîtres exophtalmiques d'une certaine catégorie, dont la pathogénie serait d'un certain ordre.

Il reste pas mal d'objections à faire sur la technique présidant à la préparation de ce sérum.

Le mode d'obtention de l'extrait thyroïdien humain paraît très compliqué, il y a là un grand nombre de manipulations susceptibles de l'altérer. Certains ferments, sont susceptibles d'être détruits complètement, certaines substances colloïdales peuvent être laissées de côté. De plus l'addition à la macération de substances antiseptiques et en tous points nuisibles à l'obtention d'un produit spécifique.

Le mode d'injection lui-même d'une dose de 1 c. c. du premier coup n'est certainement pas sans inconvénients.

D'après ce que nous savons des sérums thyrotoxiques,

de petites doses fréquemment répétées nous paraissent devoir donner des résultats plus favorables.

De toutes façons ces expériences méritent d'être reprises, faites avec soin et contrôlées par la méthode graphique, ce que nous nous proposons de faire plus tard.

Dans le même ordre d'idées nous avons nous-même essayé d'obtenir un sérum thyrotoxique en injectant à un lapin du sérum de Basedowien.

Nous avons retiré à une Basedowienne par saignée d'une des veines du coude, environ 300 gr. de sang. Après exsudation nous avons recueilli aseptiquement le sérum. Celui-ci fut injecté à un lapin.

Tous les deux jours, il reçut 10 cc. de ce sérum de Basedowienne en tout 4 fois, puis quatre jours après une injection de 20 cc. de ce sérum toujours sous-cutanée.

Il présenta alors de l'hyperthermie, des secousses musculaires, avec accès tétaniformes, le tout pendant une journée.

Quatre jours après, il fut saigné à blanc et son sérum injecté à la dose de 2 cc. à la malade qui avait fourni le sang.

Il y eut 3 injections qui semblèrent amener une amélioration, notamment du côté de la tachycardie, des tremblements et de la température.

Nous désirions poursuivre cette étude, mais à ce moment et comme nous tardions à lui faire une nouvelle injection de ce sérum, que la malade prétendait l'avoir fort améliorée, elle quitta l'hôpital, et nous n'avons

pas encore eu l'occasion de renouveler cette tentative, ce que nous nous proposons cependant de faire.

A rapprocher de ces essais sérothérapiques le procédé thérapeutique qui consiste à faire ingérer des lobes thyroïdes aux Basedowiens.

On peut se demander si l'on ne provoque pas ainsi chez l'homme, par le même mécanisme que chez les animaux, la formation d'anticorps spécifiques et si les améliorations signalées par ce traitement par nombre d'auteurs, et notamment par Gauthier de Charolles, ne se sont pas produites par ce mécanisme.

Nous avons tout dernièrement tenté avec M. Hallion, d'immuniser une chèvre, contre les produits thyroïdiens du mouton.

Pour cela, à une chèvre de 8 kilos nous avons injecté tous les trois jours pendant un mois l'extrait de deux lobes thyroïdes de mouton, extrait préparé aseptiquement et suivant le procédé que nous avons décrit plus haut. Nous injectons cet extrait directement dans le péritoine.

Au bout d'un mois la chèvre fut saignée par la jugulaire et nous avons injecté de son sérum pendant quatre jours à la dose quotidienne de 10 cc. à un mouton.

Au bout du troisième jour ce mouton a présenté des troubles dans la marche. De plus il restait couché, ne bougeait plus, même pour manger, et a présenté de la diarrhée.

A ce moment nous lui avons enlevé un lobe thyroïde pour en faire l'examen histologique. Ce lobe présenterait de la chromatolyse et des vacuoles anormales.

VIII

Il nous semble en résumé que l'hémathérapie peut donner des résultats, des améliorations, et même parfois, quoique rarement, des guérisons dans certains goîtres exophtalmiques.

De même, si une comparaison nous est permise, que certains diabètes sont améliorés par la privation de sucre et un régime approprié. (Cependant le diabète n'est pas une maladie primitive du foie, tout le monde reconnaît l'existence de différents diabètes, diabète d'origine bulbaire, pancréatique, etc.) De même le goître exophtalmique ne reconnaît pas une origine univoque, les influences qui peuvent produire la dysthyroïdation sont multiples. Sans nier qu'il existe parfois des goîtres exophtalmiques d'origine thyroïdienne primitive, on peut reconnaître des goîtres basedowiens, d'origine bulbaire, infectieuse, cardiaque, et surtout par retentissement du défaut de sécrétion ou du vice de sécrétion d'une autre glande à sécrétion interne (cas de tabès et Basedow, rapports avec l'hypophyse, etc.). Nous insisterons surtout sur ce fait qu'un grand nombre de maladies de Basedow surviennent

après la castration, comme nous en avons plusieurs observations.

En revanche il y a nombre de cas où la guérison de la maladie de Basedow est survenue après la castration.

Nous n'insisterons pas sur les rapports du goître exophtalmique et de la grosseur si bien mis en lumière par le Professeur Joffroy.

Il n'y a donc pas une maladie de Basedow, mais des maladies.

Si la symptomatologie est la même, l'origine et la cause actuelle en sont très différentes.

On conçoit donc que l'hémathérapie puisse être un moyen de diagnostic précieux. Elle devra toujours être essayée.

Si l'on a affaire à une maladie par dysthyroïdation uniquement, la cause primitive ayant disparu, le traitement agira, améliorera et même pourra guérir. Dans le cas contraire et sans s'attarder à l'hémathérapie, on tâchera de trouver la cause et d'instituer un traitement en conséquence.

De toutes façons quelle que soit l'origine de la maladie, quelle que soit la cause faisant que le corps thyroïde sécrète un produit vicié, il y aura avantage à neutraliser dans l'organisme ce produit vicié, à annihiler en quelque sorte la sécrétion et le pouvoir sécrétoire du corps thyroïde, sans cependant aller jusqu'à la destruction et ceci est une affaire de doses.

De façon à ce que le malade se trouvant dans de meilleures conditions, il soit possible d'instituer une médi-

cation énergique contre la cause provocatrice, et d'obtenir ensuite une véritable régénération et de la glande thyroïde et de sa fonction. Cela sera l'œuvre des sérums cytotoxiques.

La spécificité des anticorps n'étant pas une spécificité zoologique, mais ayant surtout une action prépondérante sur les éléments vis-à-vis desquels on l'a préparée, il semblerait que l'on puisse préparer des sérums cytotoxiques pour l'homme au moyen de glandes d'animaux, injectées à d'autres animaux. Cependant, et l'expérience l'a prouvé, la spécificité zoologique n'est pas à négliger.

Aussi pour préparer un sérum thyrotoxique et cela pour des thyroïdes de malades atteints de maladie de Basedow, vaudra-t-il mieux s'adresser à des corps thyroïdes humains et surtout à des corps thyroïdes de Basedowiens (dans ce dernier point il y a une très grande difficulté).

Il y aurait donc intérêt à employer des corps thyroïdes frais, obtenus soit après opération de goîtres, soit après autopsie, cependant, dans ce dernier cas un certain nombre de précautions seraient nécessaires pour se garder d'employer des corps thyroïdes en état de décomposition cadavérique. De même il faudrait se garder de prélever des glandes prises sur des individus ayant succombé à des états infectieux, ou à des maladies chroniques ayant pu retentir sur le corps thyroïde.

Il nous semble, quoique pour l'obtention de certains sérums on ait prétendu le contraire, que dans aucun cas

ces glandes ne devront subir les longues manipulations antiseptiques auxquelles les ont soumises MM. Beebe et Rogers, manipulations détruisant les ferments thyroïdiens possibles et transformant les substances chimiques, définies, contenues dans la glande.

C'est l'extrait de la glande fraîche, extrait obtenu par les procédés que nous avons précédemment indiqués, qui devra être injecté à des animaux, de préférence à des herbivores (l'expérience a montré que le mouton était en ce cas l'animal de choix).

Il nous semble que dans aucun cas on ne devra employer la méthode rapide, qui provoque un très grand amaigrissement de l'animal, et le rend sérieusement malade; mais la méthode des petites doses par injections péritonéales d'extrait, doses longtemps continuées. Ce n'est que par de nombreuses expérimentations que l'on parviendra à discerner les doses nécessaires et la durée utile des injections.

Il paraît probable que l'on obtiendra ainsi un sérum cytotoxique spécifique pour le corps thyroïde et qui permettra alors, les mauvais effets de la sécrétion thyroïdienne viciée, annulés, d'agir suffisamment sur la cause initiale, différente chez chaque malade, de la maladie de Basedow et d'obtenir en un grand nombre de cas la guérison. La régénération thyroïdienne, d'après de nombreuses expériences ne faisant pas plus de doute que la régénération hépatique, par exemple.

Nous souhaitons pouvoir un jour nous consacrer à ces expériences et à celles qui en découlent.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHARD. Goître exophtalmique traité sans succès par la résection bilatérale du grand sympathique cervical (XIII^e congrès international de médecine, Paris, 1900).
- AESCHBACHER. Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.
- APERT. Traitement de l'infantilisme et de la cryptorchidie par les préparations thyroïdiennes (*in Archiv de Medecine des enfants*, 1902).
- ARTHAUD et MAGON. De l'innocuité de l'ablation du corps thyroïde et de la cause des accidents graves de la thyroïdectomie (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1891).
- BALL (V.). Goître d'une glandule thyroïde accessoire chez un chien (*Société de Biologie*, 1902, p. 220).
- BALLET. *Gazette hebdomadaire*, 1888.
- BALLET et ENRIQUEZ. Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Bordeaux, 1895.
- BALLET et ENRIQUEZ. Corps thyroïde et maladie de Basedow (Congrès de Bordeaux, 1895).
- BALLET et ENRIQUEZ. Goître expérimental par injection sous-cutanée d'extrait thyroïdien (Société médicale des hôpitaux de Paris, 1894).

- BASEDOW. *Caspar's Wochenschrift für die gesammte Heilkunde*, 1840.
- BÉCLÈRE (J.). Un nouveau cas de myxœdème guéri par l'alimentation thyroïdienne. Le thyroïdisme dans ses rapports avec la maladie de Basedow et l'hystérie (*Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 1894-1895).
- BEEBE. *Journal of experimental Medicine*, 1905, VII, p. 733.
- BEEBE. *Journal of the american Medical Association*, p. 661.
- BIENFAIT. *La Semaine Médicale*, 1890, p. 267.
- BLUM. *Münchener Med. Wochenschrift*, 1898, n^{os} 9-11.
- BODDAERT. *Gazette hebdomadaire*, 1895.
- N. BORDET. Les sérums hémolytiques (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1900).
- BROWN-SEQUARD. *Archives de physiologie*, 1891., 92, 93.
- CARRIÈRE. Des dangers de la médication thyroïdienne mal ou non surveillée (*Nord Médical*, 1901).
- CAUTER. Myxœdème et goitre exophtalmique (*Ann. de la Société médico-chirurgicale de Liège*, janvier 1894).
- CHANTEMESSE et MARIE (R.). Les glandes parathyroïdiennes de l'homme (*Société médicale des hôpitaux*, 1893).
- COMTE. Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde (Th. 1898, Lausanne).
- CONDIOT. Troubles circulatoires et goitre chez un cheval. Maladie de Basedow (*Bulletin de la Société centr. de Méd. vétérinaire*, 1892).
- COURMONT. Troubles trophiques dans le goitre exophtalmique (*Lyon Médical*, 1899).

- CYON, OSWALD. *Pföger's Archiv*, LXXXII, p. 199.
- CYON (DE). Les fonctions de la glande thyroïde (Académie des Sciences, 1897).
- DALCHÉ. Dystrophie ovarienne : syndrome de Basedow et pseudo-myxœdème.
- DELEZENNE. Sérum hémotoxique (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, Paris, 1900).
- DEMOOR et VAN LINT. Le sérum antithyroïdien et son mode d'action (Mémoires couronnés de l'Académie royale de Belgique, 1903).
- DUPRÉ et GUILLAIN. Association des syndromes basedowien, sclérodermique et tétanique (Soc. médicale des hôpitaux, 1900).
- EWALD. *Congress für innere Medizin*, 1896, p. 101.
- EWING. *New-York Medical Journal*, 1906.
- FAURE. Une observation de maladie de Basedow mortelle avec existence de myxœdème (*Pr. Médicale*, 1899, n° 76, p. 174).
- FÉLIX. Le myxœdème associé à la maladie de Basedow (Th. Paris, 1895-1896).
- FR. FRANCK. Signification physiologique de la résection du sympathique dans la maladie de Basedow, l'épilepsie, l'idiotie et le glaucome (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1899, 30 mai).
- FR. FRANCK. Médication thyroïdienne (*Ibid.*, séance du 24 février 1899).
- GAUTHIER. *Revue de Médecine*, 1890, p. 409.
- GAUTHIER (de Charolles). Les Médications thyroïdiennes, 1902.
- GAUTHIER (A.). Des rapports de la glande thyroïde avec les poils et les organes génitaux (Académ. de Médecine, 7 août 1900).

- GENGON. Agglutinines et lysines (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1899).
- GLEY. Sur les fonctions du corps thyroïde (Soc. de Biologie, déc. 1891).
- GLEY. *Archives de physiologie normale et pathologique*, IV, p. 166.
- GLYNN. Extrait thyroïdien comme emménagogue (Soc. Méd. de Liverpool, 1900).
- GONTSCHARUKOW. *Centralblatt für Pathologie*.
- L. HALLION. Notions générales sur les anticorps (*Presse Médicale*, p. 621, 1906).
- HALLION. Congrès de Bruxelles, 1903.
- HALLION. Physiologie normale et pathologique du corps thyroïde et des capsules surrénales (*Arch. gén. de Médéc.*, 1899).
- JACQUEMET. Du myxœdème, ses formes frustes, son association au goître exophtalmique (Thèse Montpellier, 1900).
- JEANDELIZE. Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne, 1903.
- KRAFT EBING. Maladie de Basedow avec symptômes de myxœdème (*Bolletino del cliniche*, 1900, p. 547).
- LÉPINE. Excitation fonctionnelle du corps thyroïde au moyen des rayons X (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, LVI, p. 206).
- LÉPINE. La thyroïdine (*Semaine médicale*, 1896).
- JEAN LÉPINE. Le goître exophtalmique devant la sérothérapie, 1906.
- LÉVY-DORN. *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1896, p. 88.
- MAC CALLUM. *Medical News*, LXXXIII, p. 820, 1903.
- MAC CLANGHY. Sur deux cas de folie avec goître traités par l'extrait thyroïdien (*Arch. de Neurol.*, 1896, t. I, p. 60).

- MARIE (P.). Maladie de Basedow et goître basedowifié (Soc. méd. des hôpitaux, 1897).
- MEIGE et ALLARD. Maladie de Basedow héréditaire avec œdème des paupières et tendance au sommeil (Soc. de Neurol. de Paris, 1900).
- MERCK (de Darmstadt). *Annales*.
- METCHNIKOFF. Etudes sur la résorption des cellules (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1899).
- METCHNIKOFF. Sur les cytotoxines (*Ibid.*, 1900).
- METCHNIKOFF. Les cytotoxines (*Revue générale des Sciences*, 1901, p. 7).
- MOEBIUS. *Basedow Disease Nothnagel's System*, XXII.
- MOEBIUS. Sur le traitement sérothérapique de la maladie de Basedow (*Münchener Medi. Wochenschrift*, 1903).
- MOEBIUS. Ueber Combination von Osteomalacie mit Symptomen des Morbus Basedowii u. des Myxœdems. Goettingen, 1899.
- MOSSI. De l'état actuel de l'opothérapie (Rapport au Congrès français de médecine, IV^e session, Montpelier, 1898).
- MOUSSU. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1892, 93, 97, 98.
- MOUSSU. Sur la fonction parathyroïdienne (Société de Biologie, 1898).
- NAUMANN et GOLDMANN. L'iodothyline est-elle un composé essentiel et important pour la vie de la glande thyroïde (*Munch. med. Wochenschrift*, 1896, n° 47).
- OCANA (GOMEZ). Association fonctionnelle entre le corps thyroïde et les testicules ou l'ovaire (*Intermédiaire des biologistes et des médecins*, 1899, n° 1, p. 25).

- ODEYÉ. Influence des modifications utéro-ovariennes sur les affections du corps thyroïde (Th. Paris, 1894-1895).
- OSWALD. Zur Kenntniss des Thyreoglobulins (*Zeitschrift für physiologisch Chemie*, 1901).
- PARNET. Quelques cas de thyroïdites aiguës à la suite de l'arrêt de la menstruation (Th. Bordeaux, 1885-1886).
- PISANTÉ. Traitement de la maladie de Basedow par les humeurs d'animaux éthyroïdés (Thèse de Paris, 1904).
- PONCET. Exothyropexie (Académie de Médecine, 1894).
- RENAUT. *La Semaine Médicale*, 1895, n° 39.
- REVERDIN. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1887, p. 275.
- RICHON et JEANDELIZE. Insuffisance thyroïdienne expérimentale fruste (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, vol. LVIII, pp. 728-730).
- RIES. Goître légèrement exophtalmique avec trouble profond de la nutrition générale chez une jument. Maladie de Basedow? (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, mars 1895).
- ROGER et GARNIER. Infections thyroïdiennes expérimentales (*Pr. Médicale*, août 1900).
- P. SAINTON. Traitements actuels du goître exophtalmique (*Revue de Thérapeutique médico-chirurgicale*, n° 7, 1906).
- SAINTON et PISANTÉ. *Revue de Neurologie*, 1904.
- SARTIRANA. Contributo allo studio del sieri citatossici (*Progresso medico*, 1902, n° 15).
- SCHIFF. Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes (*Re-*

cueil des mémoires physiol. de Schiff, 1898, IV, p. 378).

A. SCHOEFFER. *Biologie Médicale* (janvier 1906).

SLATINEANO. *Comptes rendus de la Société biologique*, 1906, p. 76.

TRACZEWSKI. Contribution à l'étude de la théorie de la fonction de la glande thyroïde et de la thérapeutique de la maladie de Basedow (*Archiv de Neurologie*, VII, 1899).

WELSH. *Journal of Anatomy and Physiology*, XXXII, 1898.

Vu : *Le Doyen de la Faculté*, Vu : *Le président de la thèse*,
DEBOVE. A. JOFFROY.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

